Aus der medizinischen Abteilung des städtischen Wenzel-Hancke-krankenhauses zu Breslau. (Primärarzt Prof. Dr. E. Frank.)

Kann die Gerinnungsstörung der Hämophilie auf Vermehrung des Blutfluorgehalts zurückgeführt werden?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Waldemar Brandes,
Volontärarzt am Wenzel-Hanckekrankenhaus in Breslau.

Breslau 1931

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H., Ursulinerstraße 1.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Referent: Professor Dr. Erich Frank.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
zugeeignet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548224_0070

Der Wunsch nach einer eindeutigen Klärung des Problems vom Wesen der hämophilen Gerinnungsstörung ist bis heute in endgültig befriedigender Art nicht erfüllt worden, eine Tatsache, die um so verständlicher erscheint, als die Voraussetzung hierfür, die Einigung über das Wesen des physiologischen Gerinnungsaktes, nicht gegeben ist.

Die heute herrschende Anschauung über die Physiologie der Blutgerinnung, von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren — wenigstens in ihren Grundgedanken — anerkannt, fassen wir kurz in Folgendem zusammen: Ein unter die Plasmabestandteile einzureihender Stoff, das Thrombogen, wird durch einen an zellige Elemente des Blutes verankerten Aktivator, die Thrombokinase, mit Unterstützung von Calciumionen in sein wirksames Aggregat übergeführt. Die zweite Phase des Gerinnungsaktes bildet die Umwandlung des plasmazugehörigen Eiweißkörpers Fibrinogen in Fibrin mit Hilfe des Thrombins. Dieses Bild von der Gerinnung verdanken wir im wesentlichen den grundlegenden Forschungen von Al. Schmidt, Hammarsten, Arthus, Fuld, Morawitz und Bordet.

Andere Wege in der Deutung des Gerinnungsproblems gingen die Autoren, die den Prozeß aus dem Kreis der Fermentvorgänge heraus lösten und ihn rein physikalisch-chemisch erklärten.

Die erste Theorie nach dieser Richtung hin stammt von Nolf, der in der Gerinnung das Resultat einer Störung im labilen Gleichgewicht der Plasmakolloide sah. Hekma nahm an, das Fibrinogen sei das Alkalihydrosol des Fibrins, und hielt dessen Entstehung aus ersterem für einen Dehydratationsprozeß. Das Wesentliche seiner Anschauung war seine Auffassung des Thrombins, das nach Hekma ein Agglutinin darstellt. Danach sei die Gerinnung ein Agglutinationsprozeß. Er

bleibt dabei die Beantwortung der wesentlichen Frage schuldig, wodurch das ganze kolloidchemische Geschehen der Ausflockung des Fibrinogens ausgelöst werde?

Hier behaupten Stuber und Lang, eine Brücke gefunden zu haben. Sie geben der Blutglykolyse den eigentlichen Einfluß auf die Auslösung des Gerinnungsvorganges. Aufbauend auf der Beobachtung, daß gerinnungshemmende Substanzen auf die Blutglykolyse im Sinne einer Verzögerung einwirken (wie sie auf Grund ihrer Untersuchungen einwandfrei bewiesen zu haben glauben), stellen sie eine Parallele zwischen Dauer der Gerinnung und Ablauf der Blutglykolyse fest. Sie fassen unter dem Begriff der Glykolyse sowohl die einleitende anärobe Zuckerzerstörung bis zur Milchsäurestufe als auch die sich daran anschließende oxydative Milchsäurezerstörung bis zu den Zuckerstoffwechselendprodukten zusammen.

Bei der Gesamtglykolyse in ihrem Sinne bilden sich Säuren (Milchsäure, Ameisensäure). Auf diese Säuren entfalten ihrer Meinung nach die Plasmaeiweißkörper eine puffernde Wirkung: Dabei werden sie entladen und zur Ausflockung gebracht. Stuber und Lang nehmen nämlich an, daß die als Anionen vorhandenen Bluteiweißkörper durch die Säuerung eine Abnahme ihrer negativ elektrischen Ladung erfahren und somit ihrem isoelektrischen Punkt angenähert werden. Da der isoelektrische Punkt des Fibrinogens der Blutreaktion zunächst liege, so werde er selbstverständlich von dieser Änderung am stärksten betroffen: Zeitpunkt der Gerinnung. Es erscheint verlockend, wenn sie auf diese Weise zu einem Vergleich der Blutgerinnung mit der Totenstarre des Muskels kommen. Demnach sehen sie erstere direkt als „Totenstarre des Blutes“ an, eine Folgerung, aus der sich zwanglos eine Einbeziehung der Gerinnung in den einheitlichen Kreis aller Absterbevorgänge im Organismus ergäbe.

Ob die Einwirkung des Thrombins auf das Fibrinogen ein fermentativer Vorgang ist oder ob es sich hierbei um ein kolloidchemisches Geschehen handelt, ist zweifelhaft. Für eine Deutung in mehr physikalisch-chemischem Sinne trat, wie erwähnt, zuerst Nolf ein.

Obige Theorie von Stuber und Lang dient der von ihnen geschaffenen, von den allgemein geltenden Anschau-

ungen absolut abweichenden Auffassung der Gerinnungspathologie zur Grundlage. Diese wird später noch zu erörtern sein.

Wenn schon die Gerinnungsphysiologie Gegenstand verschiedenster Anschauungen ist, so erst recht die Pathologie der Gerinnung. Die Tatsache der Verlängerung der Gerinnungszeit weit über das normale Maß hinaus ist von Sahli zuerst gefunden und als sicherstes Merkmal der Bluterkrankheit hingestellt worden. Anfangs wählte er die mehr allgemeine Formulierung, daß beim echten Bluter eine Armut aller Gewebe an gerinnungsfördernden Substanzen vorliege.

Nur wenige Autoren glaubten, im plasmatischen Anteil der Gerinnung, dem Thrombogen, die Ursache der hämophilen Gerinnungsstörung suchen zu müssen (Howell).

Durch Morawitz-Lossen und durch die Arbeiten Bordets fand diese Anschauung ihre Widerlegung. Falkenhausens Annahme einer für die lange Gerinnungsdauer des Blutes verantwortlichen Vermehrung des Antithrombins im Blut ist abgelehnt worden.

Sahli hat später angenommen, daß neben einer erhöhten Zerreißlichkeit der Gefäßwände ein Mangel an Thrombokinase die Schuld trage. Zu einer ähnlichen Ansicht gelangten auch Morawitz und Lossen, denen es gelang, durch Zusatz wässriger Gewebsextrakte die hämophile Gerinnungsverzögerung aufzuheben. Sie führten den Erfolg dieses Experiments auf den Gehalt des Extraktes an Thrombokinase zurück und schlossen daraus, das dem Bluter nicht genügend Thrombokinase zur Verfügung stände.

Die Lehre von der ursächlichen Bedeutung des Thrombokinasemangels für die hämophile Gerinnungsstörung ist lange in Geltung gewesen. Sie wurde erschüttert durch die Forschungen, die sich an die von Bordet durchgeführte Analyse des Gerinnungsvorganges anschlossen. Hierdurch wurde unsere Erkenntnis nach dieser Richtung hin wesentlich vertieft. Bordet hat zeigen können, daß die im Plasma gelöste Vorstufe des Thrombins, das Thrombogen, von ihm Serocym genannt, als Proserocym im Plasma präformiert sei, und daß zu dessen Umwandelung in Serocym eine ziemliche lange Zeit nötig sei. Nach den Untersuchungen von Feißly sowie von Frank und Hartmann beträgt für das Menschenblut die Umwand-

lungszeit des Proserocyms in Serocym etwa 30 Minuten. Feißly hat dann als Erster gezeigt, daß bei der Hämophilie weder ein Mangel noch eine abnorme Beschaffenheit (Fonio) des Cytocyms (Thrombokinase) vorliege, noch daß es erschwert aus den hämophilen Plättchen abgegeben werde (Wöhlisch-Opitz), sondern daß es vor allem auf die Umwandlungszeit des Proserocyms in Serocym ankomme, die auf über 3 Stunden verlängert sein könne. Diese Ansicht wurde durch Frank und Hartmann bestätigt. Sie maßen Umwandlungszeiten von 4—8 Stunden und zeigten, daß diese kolossale Verzögerung jedenfalls nicht durch die Qualität des Proserocyms bedingt sei. Vielmehr nahmen sie das Überwiegen von Substanzen, stabilisierenden Faktoren, im Hämophilenblut über die Thrombogenaktivatoren an, die deren Wirksamkeit weitestgehend hemmen. Sie legen dar, daß die sogenannten Antithrombine in viel stärkerer Verdünnung noch die Umwandlung des Proserocyms in Serocyms zu hemmen vermögen. Als physiologischer Stabilisator kommt wahrscheinlich das von Howell aus der Leber dargestellte Heparin in Betracht.

Schon oben wurde hingewiesen auf eine ganz andere Theorie der hämophilen Gerinnungsstörung, welche Stuber und Lang zu verteidigen suchen. Sie gehen aus von Untersuchungen über verschiedene gerinnungshemmende Faktoren (z. B. Peptonblut), wobei sie feststellen, daß mit der Gerinnungshemmung eine Hemmung der Glycolyse Hand in Hand gehe. Auch am Blut des hämophilen Menschen fanden sie eine in allen Versuchen wiederkehrende Parallele zwischen dem verspäteten Auftreten der Glycolyse und der Gerinnungsverzögerung. Wird durch Zusatz gerinnungsbeschleunigender Mittel oder von Normalserum die Gerinnungszeit normalisiert, so ist ihrer Meinung nach auch hier wieder das Primäre eine entsprechende Glycolysebeschleunigung.

Auf der Suche nach der Ursache der Glycolyseverzögerung fanden sie im Hämophilenblut abnorm gesteigerte Fluorwerte bis zu einer Höhe von 3 bis 4 mg%. Um den daraufhin von ihnen angenommenen ursächlichen Zusammenhang zwischen Fluorvermehrung und Glycolyseverzögerung zu beweisen, setzten sie ihre Untersuchungen an Gänseblut fort. Auch an diesen „physiologischen Blutern" stellten sie neben einer der bekannten Gerinnungsverzögerung des Gänseblutes entsprechenden

Glycolysehemmung eine Vermehrung des Fluorgehaltes fest. Daraufhin erklärten sie die physiologische Hämophilie der Gans für „wesensgleich der pathologischen Hämophilie des Menschen". Sie bestimmten den Fluorgehalt quantitativ mit Hilfe der kolorimetrischen Titanmethode nach George Steiger und fanden Werte von über 1 mg% bei der Gans, von zirka 3—4 mg% beim Hämophilen, während das Fluor im Blute des Gesunden fehlen soll (merkwürdigerweise gilt das nach neueren Untersuchungen von Stuber und Lang nur für Normalblut in ihrem früheren Aufenthaltsort Freiburg i. B., während sie jetzt in Kiel Werte von 0,1 bis 0,7 mg% Fluor finden und darauf den Unterschied der Gerinnungszeiten zurückführen, die in Freiburg 6—9 Minuten, in Kiel 10—12 Minuten betragen.) Die Fluorvermehrung im Gänseblut wurde bestätigt durch Untersuchungen von Taege. (Legt man frühere Untersuchungsergebnisse, die einen Durchschnittsgehalt von 2—3 mg Fluor im Kilogramm Blut ergaben, den Resultaten von Stuber und Lang zugrunde, so wäre die Fluormenge des Bluterblutes um das Zehnfache zur Norm gesteigert.) Dies Resultat erschien ihnen beweisend für den ursächlichen Zusammenhang zwischen Fluorgehalt und Gerinnungs- wie Glycolyseverzögerung der Hämophilie.

Den Kritikern der Stuber-Langschen Theorie erwachsen zwei Aufgaben; einmal die Auseinandersetzung mit der Frage nach dem Verhalten der Blutglycolyse und deren Beziehung zur Gerinnung. Die zweite mußte sich mit der Rolle des Fluor im Rahmen des Gerinnungsprozesses im allgemeinen und speziell beim Bluter befassen. Erstere wurde durch Hartmann und Kühnau erschöpfend bearbeitet, die in einer Reihe eingehender Untersuchungen zu einer Ablehnung der Theorie von Stuber und Lang gelangten. Einerseits konnten sie weder im normalen Blut, selbst wenn sie die Gerinnung im paraffinierten Gefäß bis auf 40 Minuten hinauszögerten, noch im Oxalatplasma nach Rekalzifikation bis zum jeweiligen Gerinnungsbeginn eine Änderung der Blutzuckerwerte im Sinne eines Absinkens feststellen. Andererseits wiesen sie im hämophilen Blut glycolitische Vorgänge nach zu einer Zeit, wo noch keine Spur einer Gerinnung sich zeigte. Das gleiche Resultat erzielten sie an Peptonblut und in allen Fällen, in denen sie das Blut durch Zusatz gerinnungshemmender Substanzen

(Natriumoxalat, Natriumfluorid, Natrium citricum, Novirudin, Heparin, Germanin) ungerinnbar machten. Trotzdem in keinem der vorerwähnten Fälle Anzeichen einer beginnenden Gerinnung beobachtet wurden, setzte nach einiger Zeit die Glycolyse ein. Es gelang ihnen auch, ein Plasma durch Calciumchloridzusatz zur Gerinnung zu bringen, das weitestgehend von seinem Zuckergehalt befreit war. Nach ihrer Ansicht liegt der Fehler der Resultate von Stuber und Lang in einer zu kurzen Beobachtungsdauer, da erheblichere Blutzuckersenkungen im spontan gerinnenden Hämophilenblut erst nach etwa 90 Minuten auftraten. Wichtig sind auch ihre Untersuchungsergebnisse am Bluter p l a s m a, in welchem eine Gerinnung ohne Änderung des Blutzuckers auftrat. Dieser Befund ist auch deshalb bemerkenswert, weil ja im Plasma Blutplättchen oder deren Reste immer nachweisbar sind. Würden die Blutplättchen, wie Stuber und Lang im Gegensatz zur Mehrzahl der Autoren behaupten, eine glycolytische Fähigkeit besitzen, so müßte man eine Spaltung des Zuckers erwarten. Zwar nehmen auch Hartmann und Kühnau eine Übereinstimmung der Faktoren für die Glycolysehemmung wie für die Gerinnungsverzögerung an, betonen dabei aber, daß die Glycolyse an die Erythrocyten geknüpft sei, während die Gerinnung ein rein plasmatischer Vorgang sei.

Nachprüfungen über den Fluorgehalt des Hämophilenblutes, wie er von Stuber und Lang fixiert worden ist, liegen bis jetzt von May und Hoff sowie von Feißly und seinen Mitarbeitern vor. Erstere erwiesen an einer Reihe von Analysen, in denen sie zum Normalblut zugesetzte Fluornatriummengen quantitativ genau wiederfanden, die Brauchbarkeit der Methode, kamen aber andererseits zu einer Ablehnung der Feststellung eines erhöhten Fluorgehalts im hämophilen Blut, da die von ihnen analysierten Blutproben einwandfreier Bluter praktisch keinen Fluorgehalt aufwiesen. Auch Feißly, Fried und Oehrli konnten sich an 5 Hämophilen vom Fehlen einer Fluoranreicherung überzeugen.

Nachdem an unserer Abteilung die Frage der Parallelität zwischen Gerinnungsverzögerung und Glycolysehemmung im Hämophilenblute durch Hartmann und Kühnau in eingehenden Untersuchungen ablehnende Beurteilung gefunden hatte, machten wir auch das F l u o r-

problem zum Gegenstand einer exakten Nachprüfung. Wir gingen dabei so zu Werke, daß wir nacheinander den Fluorgehalt im Vollblut des Normalen, im Hämophilenvollblut und im Gänseblut untersuchten, nicht ohne uns davon überzeugt zu haben, daß zugesetzte kleinste Mengen von Natrium fluorid exakt feststellbar waren. Zum Nachweis des Fluor benutzten wir in Analogie mit den oben genannten Autoren die Methode von George Steiger, welcher vor älteren Methoden der Vorteil nicht nur größerer Genauigkeit, sondern auch der der Erfassung kleinster Fluormengen innewohnt.

In der für Blut notwendigen Modifikation gestaltet sich der Gang der Methode folgendermaßen: Das Blut, in Mengen zwischen 60 und 80 ccm entnommen, wird bei allmählichem Zusetzen von etwa der Hälfte Alkohol erst vorsichtig im Wasserbad, späterhin bei zirka 120° im Brutschrank getrocknet, bis die resultierende spröde Masse pulverisiert werden kann. Das Pulver wird nach inniger Vermengung mit Calciumkarbonat, Natriumkarbonat und Siliciumoxyd im Platintiegel total verascht und geschmolzen. Nach Auflösung der erkalteten Schmelzmasse in viel heißem Wasser werden die anhaftenden Kieselsäurebestandteile durch Zusatz von Ammoniumkarbonat ausgefüllt — die letzten Spuren durch Versetzen mit Magnesiamischung beseitigt. Nach Einengung der resultierenden Lösung auf zirka 20 bis 30 ccm wird solange filtriert, bis eine absolut klare Flüssigkeit vom genannten Volum zur Verfügung steht. Danach wird Schwefelsäure bis zu fast neutraler Reaktion zugesetzt, wobei ein Säureüberschuß sorgfältig zu vermeiden ist, um ein Mitreißen von Fluor durch die entweichende Kohlensäure zu verhindern. Die von Kohlensäure befreite Flüssigkeit wird in einem 100 ccm-Meßkolben mit 40 ccm Titanperoxyd und 3 ccm Wasserstoffsuperoxyd gemischt und mit Aqua destillata auf 100 aufgefüllt. Die Farbintensität der so erhaltenen klaren gelben Lösung wird mit der einer Standardlösung verglichen, die in 100 ccm Volum ebenfalls 40 ccm Titanperoxyd und 3 ccm Wasserstoffsuperoxyd enthält. Prinzip der Methode ist die Bleichwirkung des Fluor auf die durch Oxydation einer Titanlösung mit Wasserstoffsuperoxyd entstehende Gelbfärbung. Je stärker die Bleichwirkung, desto größer der Fluorgehalt. Da jedoch die Aufhellungsintensität nicht parallel dem Fluorgehalt

wächst, wie schon Steiger angibt, muß eine graphische Kurve hergestellt werden, die durch einfaches Ablesen die Höhe der gefundenen Fluorwerte zu bestimmen gestattet.

Wir verwandten, wie oben erwähnt, Blutmengen von mindestens 60 ccm (ca. 60—80 ccm) und bedienten uns beim Färbungsvergleich des Bürker-Leitzschen Colorimeters, das bei einiger Routine auch sehr geringe Unterschiede der Farbintensitäten abzulesen gestattet. Sicher ist die Anwendung größerer Blutvolumina und eines möglichst exakt und subtil arbeitenden Colorimeters für die Verwertbarkeit der Resultate sehr wesentlich.

Unsere Untersuchungen begannen damit, daß wir an Normalblut, dem wir in geringen jeweils verschiedenen Mengen Natriumfluorid zusetzten, die Exaktheit der Methode prüften und die Genauigkeitsgrenze festzustellen suchten. In jedem Falle konnten die zugesetzten Fluormengen in annähernd gleicher Höhe wieder gefunden werden. Wir überzeugten uns davon, daß im Bereiche von 0,4 bis 1,7 mg % der Analysenfehler nicht mehr als 0,02 mg % beträgt. Siehe Tabelle I:

Tabelle I:

	Blut	Fluor	mg %	wiedergefunden
1.	75 ccm	1 mg	1,33	1,33
2.	70 „	1 „	1,43	1,41
3.	60 „	1 „	1,66	1,66
4.	80 „	0,5 „	0,63	0,61
5.	60 „	0,5 „	0,83	0,84
6.	70 „	0,3 „	0,43	0,42
7.	70 „	0,3 „	0,43	0,43

Schon aus diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß im Normalblut Fluor sich nicht findet. Wir haben aber noch 5 Normalblutproben einer gleichen Analyse unterworfen, da uns vor allem die Frage interessierte, wie hoch der genaue Fluorwert im Normalblut sich belaufe. Die zu diesem Zweck entnommenen Normalblutproben ergaben verschwindend geringe Fluormengen oder enthielten überhaupt kein Fluor. Jedenfalls liegen die ermittelten Werte unterhalb der Grenzen der Bestimmbarkeit, man käme bei der Berechnung auf Werte von unter 0,02 mg %. Siehe Tabelle II:

Tabelle II:

	Blut	Fluor
1.	80 ccm	< 0,02 mg %
2.	80 „	< 0,02 „ %
3.	75 „	0,02 „ %
4.	80 „	< 0,02 „ %
5.	60 „	< 0,02 „ %

Für unsere Untersuchungen mit Hämophilenblut standen uns drei Bluter zur Verfügung, die sämtlich aus Bluterfamilien stammen und die selbst einwandfrei hämophile Individuen darstellen, wie wir aus der Anamnese und durch wiederholte längere klinische und hämatologische Beobachtungen in jedem Falle sicherstellen konnten. Keine der 5 von uns analysierten Blutproben wies nur entfernt den von Stuber und Lang gefundenen Fluormengen nahe kommende Werte auf. Ja, sie unterschieden sich nicht von den beim Normalen festgestellten Werten. Zweimal erreichten sie eben die Grenze, bei der eine noch einigermaßen genaue Bestimmung uns möglich erscheint, die aber, wie erwähnt, auch von einem unserer Normalfälle erreicht wurde. Siehe Tabelle III.

Tabelle III:

	Blut	Gerinn.	Fluor %
Patient H. . . .	80 ccm	140 Min.	< 0,02 mg
„ „ . . .	60 „	180 „	0,02 „
„ G. I . .	80 „	300 „	< 0,02 „
„ „ „ . .	70 „	300 „	0,02 „
„ G. II . .	50 „	187 „	< 0,02 „

Den Abschluß unserer Untersuchungen bildeten Gänseblutanalysen. Wir gewannen das Blut der aus verschiedenen Weidegebieten Schlesiens stammende Tiere, indem wir das Genick zwischen Schädelbasis und erstem Halswirbel durchtrennten und die Gans aus den dort befindlichen großen Gefäßen sich verbluten ließen. Vier Proben von vier verschiedenen Tieren wurden untersucht. Jedesmal konnten wir beträchtliche Gerinnungsverzögerung feststellen. Zwei Proben enthielten deutlich vermehrte Fluormengen, der Fluorgehalt der beiden anderen hielt sich innerhalb der von uns ermittelten Genauigkeitsgrenze. Siehe Tabelle IV.

Tabelle IV:

Gans	Blut	Gerinn.	Fluor %
I	60 ccm	85 Min.	0,5 mg
II	80 „	55 „	0,02 „
III	95 „	60 „	0,5 „
IV	70 „	90 „	unter 0,02 „

Verwunderlich bei diesem Resultat erscheint die Tatsache, daß die Gans, die die längste Gerinnungszeit aufwies, fluorfrei war, eine zweite mit relativ kurzer Gerinnungszeit den höchsten Fluorgehalt zeigte. Auch dem, der seinen Überlegungen die Ergebnisse von Stuber und Lang zugrundelegt und an eine ursächliche Beziehung zwischen Fluorgehalt und Gerinnungsverzögerung des hämophilen Blutes glaubt, muß die Diskrepanz zwischen den Fluorwerten und Gerinnungszeiten im Gänseblut einerseits und den erheblichen Gerinnungsverzögerungen des praktisch fluorfreien Hämophilenblutes andererseits auffallen. Zu fordern wäre eine gewisse Proportionalität zwischen Fluorgehalt und Gerinnungsdauer, um die ätiologische Bedeutung des Fluors bei der hämophilen Gerinnungshemmung wahrscheinlich zu machen.

Zusammenfassend glaube ich aus meinen Untersuchungen folgende Resultate ziehen zu können:

1. Die Methode von George Steiger erweist sich als brauchbar. Zugesetzte Fluormengen werden bis zu einer Konzentration von 0,4 mg % annähernd genau wiedergefunden.
2. Im Normalblut erreicht der Fluorgehalt, wenn überhaupt nachweisbar, höchstens 0,02 mg %.
3. Das Blut des Hämophilen unterscheidet sich in seinen Fluorwerten nach meinen mit May und Hoff und mit Feißly übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen nicht vom Normalblut.
4. Zwei von den analysierten Gänseblutproben zeigen leichte Fluorvermehrung, die aber weder an die von Stuber, Lang und Taege gefundenen Werte heranreicht, noch eine Verlängerung der Gerinnungszeit im Vergleich mit den beiden praktisch fluorfreien Gänseblutproben zur Folge hat.

Eine Erklärung für die Ergebnisse zu finden, die Stuber und Lang in ihren jahrelangen Beobachtungen feststellten, ist bis jetzt anscheinend nicht unternommen worden. Wir können nur vermutungsweise andeuten, daß die von ihnen angewandten Versuchsmengen (zirka 20 ccm Blut) im Vergleich mit den unseren (60 bis 80 ccm) recht gering, für exakte Wertbestimmungen vielleicht nicht ausreichend waren, da sich nach unseren eigenen Erfahrungen die Genauigkeitsgrenze mit Abnahme der Blutmengen nicht unbeträchtlich nach der negativen Richtung verschiebt. Auch halten wir das Autenriethsche Colorimeter für wenig geeignet zur Messung so feiner Farbnuancen und ziehen den sehr genau arbeitenden Apparat von Bürker vor. Eine weitere Fehlerquelle eröffnet sich dem Untersucher auch in der eventuellen Anwesenheit die Farbreaktion störender Substanzen, die eine dem Fluor gleichsinnige bleichende Wirkung auszuüben vermögen. Als solche sind wohl vorzüglich Phosphate anzusehen (Feißly).

Wie immer die Stoffe geartet sein mögen, die an der Glycolysehemmung und Gerinnungsverzögerung beim Bluter ursächlich beteiligt sind, das Fluor spielt dabei keine ausschlaggebende Rolle.

Zum Schluß danke ich Herrn Prof. Dr. E. Frank für die Anregung zu dieser Arbeit und für seinen Rat während deren Ausführung. Fräulein Dr. phil. E. Stanner und Herrn Dr. med. E. Hartmann bin ich für wertvolle Ratschläge ebenfalls zu großem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1. Frank u. Hartmann: Klin. Wochenschr. 1927 Nr. 10.
2. Frank: Hämorrhag. Diathesen in Schittenhelms Handb. d. Blutkrankh.
3. Frank: Hämophilie in Neue Deutsche Klinik.
4. Feißly, R., Fried u. H. A. Oehrli: Klin. Wochenschr. 1931 Nr. 18.
5. Hartmann u. Kühnau: Zeitschr. f. d. ges. experiment. Mediz. Bd. 73, 1930.
6. Hoff u. May: Zeitschr. f. Klin. Mediz. Bd. 112, 1930.
7. Morawitz: Handb. d. Biochemie Bd. IV, Jena 1925.
8. Morawitz-Lossen: Deutsch. Archiv f. Klin. Mediz. Bd. 94.
9. Sahli: Zeitschr. f. Klin. Mediz. Bd. 56, 1905.
10. Sahli: Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz. 99, 1910.
11. Stuber u. Lang: Zeitschr. f. Klin. Mediz. Bd. 108, 1928.
12. Stuber u. Lang: Biochem. Zeitschr. 212, 1929.
13. Stuber u. Lang: Spez. Pathol. u. Ther. inner. Krankh. Brucksch 5. Ergänzbd.
14. Steiger, G.: Journal of the Americ. chemical soc. Bd. 30, 1908.
15. Taege: Münch. Mediz. Wochenschr. 1929 S. 714.

Lebenslauf.

Geboren am 2. Juli 1906 zu Sonneberg in Thüringen, besuchte ich später das Breslauer König-Wilhelms-Gymnasium bis zur Reifeprüfung im Jahre 1924. Danach war ich zirka ein Jahr lang Soldat. Meine medizinischen Studien begann ich im Sommersemester 1925 und beendete sie mit dem medizinischen Staatsexamen im Juni 1930. Seit 15. Juli 1930 bin ich an der medizinischen Abteilung des städt. Wenzel-Hancke-Krankenhauses zu Breslau unter Leitung von Herrn Professor Dr. E. Frank tätig; bis zu meiner Approbation am 15. Juli 1931 war ich dortselbst als Medizinalpraktikant, später als Volontär beschäftigt. Am 1. November d. J. wurde ich als Assistenzarzt angestellt. Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit.

Waldemar Brandes.